

# Será que a Definição de Síndrome Metabólica pela *International Diabetes Federation* Melhora a Capacidade Preditora para Doença Coronária e do Espessamento da Íntima-Média Carotídea? [15]

ANA TIMÓTEO, RUI SANTOS, SANDRA LIMA, ANDREIA MAMEDE, RITA FERNANDES, RUI FERREIRA

Serviços de Cardiologia e de Radiologia do Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (2): 173-181

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é uma entidade associada ao aumento da incidência da diabetes e complicações ateroscleróticas. A nova definição da *International Diabetes Federation* (IDF), em comparação com a da NCEP-ATP III, aumenta a população com esta entidade

**Objetivos:** Estudar a prevalência de doença coronária (DC) e a espessura íntima-média (EIM) carotídea em doentes com e sem SM, de acordo com as definições da NCEP-ATP III e da IDF, e a capacidade predizente da EIM carotídea para DC.

**Métodos:** Estudámos 270 doentes consecutivos admitidos electivamente para coronariografia por suspeita de doença coronária. Em todos os doentes foi efectuado estudo ecográfico carotídeo, com medição da EIM (considerou-se o valor mais elevado entre a carótida primitiva direita e esquerda). Uma estenose coronária  $\geq 70\%$  (ou  $50\%$  para o tronco comum) foi considerada significativa.

**Resultados:** Pela definição da ATP III, 14% dos doentes apresentavam SM e estes doentes tinham maior prevalência de DC (87% versus 63%,  $p=0,004$ ), mas sem diferença em termos de EIM carotídea ( $1,03 \pm 0,36$  mm vs.  $0,95 \pm 0,35$  mm,  $p=NS$ ).

Com a definição da IDF, 61% dos doentes apresentavam SM, tendo estes doentes uma idade ligeiramente superior e com maior

## ABSTRACT

**Does the new International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome improve prediction of coronary artery disease and carotid intima-media thickening?**

**Background:** Metabolic syndrome (MS) is associated with increased incidence of diabetes and atherosclerotic complications. The new definition of the International Diabetes Federation (IDF) increases the population with this entity, compared to the NCEP ATP III definition.

**Objectives:** To study the prevalence of coronary artery disease (CAD) and carotid intima-media thickness (IMT) in patients with and without MS, according to the NCEP ATP III and IDF definitions, and the predictive ability of carotid IMT for CAD.

**Methods:** We studied 270 consecutive patients admitted for elective coronary angiography due to suspicion of CAD. All patients underwent ultrasound study of the carotid arteries to measure IMT (the highest value between the right and left common carotid arteries was used in the analysis). Coronary stenosis of  $\geq 70\%$  (or  $50\%$  for the left main coronary artery) was considered significant.

**Results:** By the ATP III definition, 14% of the patients had MS, and these patients had a higher prevalence of CAD (87% vs.

número de mulheres. Não se encontraram diferenças em termos de DC (68% *versus* 63%) e de EIM carotídea ( $0,97 \pm 0,34$  *versus*  $0,96 \pm 0,39$  mm). Por análise multivariada, o SM pela definição ATP III é predizente de DC (OR 4,76, 95% CI 1,71 – 13,25,  $p=0,003$ ), mas não a definição da IDF (OR 1,29, 95% CI 0,74 – 2,27,  $p=0,37$ ). Por análise das curvas ROC, a EIM carotídea prediz DC se  $\geq 0,95$  mm (AUC 0,66,  $p<0,001$ ), com uma sensibilidade de 52% e especificidade de 75%.

**Conclusões:** A nova definição da IDF alargou a população com SM, reduzindo a capacidade de predizer a presença de DC. Na nossa população, nem a definição da ATP III nem a da IDF revelaram diferenças em termos de EIM carotídea. A EIM carotídea prediz DC, mas apenas com uma sensibilidade modesta.

#### Palavras-Chave

Síndrome metabólica; Doença coronária;  
Espessura íntima-média carotídea.

63%,  $p=0,004$ ), but no significant difference was found for carotid IMT ( $1,03 \pm 0,36$  mm vs.  $0,95 \pm 0,35$  mm,  $p=NS$ ). With the IDF definition, 61% of the patients had MS; this group was slightly older and included more women. There were no differences in terms of CAD (68% vs. 63%) or carotid IMT ( $0,97 \pm 0,34$  vs.  $0,96 \pm 0,39$  mm). On multivariate analysis, the ATP III definition of MS predicts CAD (OR 4.76, 95% CI 1.71-13.25,  $p=0,003$ ), but the IDF definition does not (OR 1.29, 95% CI 0.74-2.27,  $p=0,37$ ). On ROC curve analysis, an IMT of  $\geq 0,95$  mm predicts CAD (AUC 0.66,  $p<0,001$ ), with a sensitivity of 52% and specificity of 75%.

**Conclusions:** The new IDF definition increases the population with MS, decreasing the capacity to predict the presence of CAD. In our population, neither the ATP III nor the IDF definition showed differences in terms of carotid IMT. Carotid IMT can predict CAD, but with only modest sensitivity.

#### Key words

Metabolic syndrome; Coronary artery disease;  
Carotid intima-media thickness

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma entidade definida por factores de origem metabólica inter-ligados, que promovem directamente o desenvolvimento de doença aterosclerótica cardiovascular, assim como o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A SM está associada com maior risco para doenças cardiovasculares, mas com o aparecimento de DM2, o risco cardiovascular aumenta ainda mais<sup>(1)</sup>.

Desde 1998 que diversos grupos reconhecidos têm desenvolvido várias definições para SM, para utilização na prática clínica, com o objectivo de identificar os indivíduos em risco. A obesidade abdominal e a resistência à insulina são os factores de risco subjacentes mais importantes. Contudo, uma meta-análise recente<sup>(2)</sup> concluiu que o SM, pelas definições mais utilizadas (a da

## INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is defined by a cluster of interconnected factors of metabolic origin that directly influence the development of cardiovascular atherosclerotic disease and type 2 diabetes. It is associated with high risk for cardiovascular disease (CVD), but the risk is even higher with the appearance of diabetes<sup>(1)</sup>.

Since 1998, various well-known organizations have published definitions of MS for use in clinical practice with the aim of identifying at-risk individuals. Abdominal obesity and insulin resistance are the most important underlying risk factors. However, a recent meta-analysis<sup>(2)</sup> concluded that MS, as defined by the most commonly used criteria (those of the World Health Organization and the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

Organização Mundial da Saúde e do National Cholesterol Education Program – NCEP-ATP III) apresentavam apenas uma capacidade moderada para predição de doença cardiovascular (RR 1,7 – 1,9). No mesmo trabalho, também se concluiu que nos primeiros estudos, a associação seria mais forte do que a identificada em trabalhos mais recentes e por outro lado, outros autores mostraram que os componentes individuais seriam melhores preditores para doença cardiovascular, questionando assim a utilidade da identificação desta entidade.

Em 2005 foi proposta uma nova definição pela *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>(3)</sup>, com o objectivo de obter uma definição clara que possa ser utilizada em diversos grupos clínicos e de investigação, permitindo assim a comparação entre resultados e também com o pressuposto de que seria melhor preditor de risco, especificamente para doença coronária, acidente vascular cerebral ou DM2, mas sem estudos que validassem categoricamente esta eficácia.

Procurámos então avaliar a prevalência de SM segundo a definição do NCEP-ATP III<sup>(4)</sup> e a nova definição da IDF<sup>(3)</sup> (*Tabela 1*), e comparar a incidência de doença coronária, assim como a espessura íntima-média (EIM) carotídea em doentes admitidos para coronariografia por suspeita de doença coronária. Foi também nosso objectivo avaliar a capacidade da EIM carotídea para predição da presença de doença coronária significativa.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudaram-se 270 doentes consecutivos admitidos electivamente para realização de coronariografia por suspeita de doença coronária. Em 78% dos doentes, havia documentação de isquémia miocárdica por testes não invasivos e nos restantes a suspeita pela clínica era elevada. Nenhum dos doentes tinha antecedentes de doença coronária. Foi obtido consentimento informado aos doentes antes da realização da coronariografia.

Foi efectuado estudo analítico de rotina, incluindo também avaliação do perfil lipídico (colesterol total, colesterolo-HDL, colesterol-LDL e triglicéridos) e glicémia. As colheitas foram efectuadas na manhã antes do exame, após um período de jejum nocturno. Foram analisados

[NCEP ATP III]) had only a moderate ability to predict cardiovascular disease (relative risk 1.7-1.9). It also concluded that earlier studies reported a stronger association than that found in more recent ones; moreover, other authors have shown that the individual components of MS are better predictors of CVD, thus calling into question the usefulness of identifying this entity.

In 2005, the International Diabetes Federation (IDF) published new criteria<sup>(3)</sup> aimed at a clear definition that could be used by different clinical and research groups, thus enabling comparison between results, and in the hope that it would be a better predictor of risk, particularly for coronary artery disease (CAD), stroke and type 2 diabetes, but no studies have provided solid evidence of its efficacy in this respect.

We therefore set out to assess the prevalence of MS according to the ATP III definition<sup>(4)</sup> and the new IDF definition<sup>(3)</sup> (*Table 1*), and to compare the incidence of coronary artery disease and carotid intima-media thickness (IMT) in patients admitted for coronary angiography due to suspicion of CAD. We also assessed the ability of carotid IMT to predict the existence of significant CAD.

## METHODS

We studied 270 consecutive patients admitted for elective coronary angiography due to suspected CAD, of whom 78% had documented myocardial ischemia on noninvasive testing, and the others had high clinical suspicion. None of the patients had a history of CAD. All patients gave their informed consent before coronary angiography.

Routine laboratory tests were performed, including assessment of lipid profile (total, HDL, and LDL cholesterol and triglycerides) and fasting glucose. Samples were collected on the morning before the exam, following the fasting night-time period. The anthropometric parameters of weight, height and waist circumference were measured by standard techniques, with subsequent calculation of body mass index (BMI). Vital parameters were also assessed. Based on these parameters, the patients were analyzed for the presence or absence of MS according to each of the definitions (*Table 1*).

os parâmetros antropométricos com técnica *standard*: peso, altura e perímetro abdominal, sendo posteriormente calculado o Índice de Massa Corporal (IMC). Foram também avaliados os parâmetros vitais. Com base nestes parâmetros, os doentes foram analisados relativamente à presença ou ausência de SM para cada uma das definições (*Tabela I*).

*Tabela I* Definições de Síndrome Metabólica

#### Definição NCEP-ATP III

Pelo menos 3 dos seguintes:

- Perímetro abdominal  $\geq 102$  cm nos homens ou  $\geq 88$  cm nas mulheres.
- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl ou terapêutica específica.
- Colesterol-HDL  $< 40$  mg/dl nos homens ou  $< 50$  mg/dl nas mulheres ou terapêutica específica.
- Glicémia  $\geq 110$  mg/dl ou terapêutica específica.
- Pressão Arterial  $\geq 130/85$  mmHg ou terapêutica específica.

#### Definição IDF

Perímetro abdominal  $\geq 102$  cm nos homens ou  $\geq 88$  cm nas mulheres com pelo menos duas das seguintes:

- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl ou terapêutica específica.
- Colesterol-HDL  $< 40$  mg/dl nos homens ou  $< 50$  mg/dl nas mulheres ou terapêutica específica.
- Glicémia  $\geq 100$  mg/dl ou terapêutica específica.
- Pressão Arterial  $\geq 130/85$  mmHg ou terapêutica específica.

A coronariografia foi efectuada segundo a técnica *standard*. Foi definido como a presença de doença coronária significativa a identificação de estenoses  $\geq 70\%$  do lúmen do vaso (ou 50% em caso de lesões do tronco comum). Todos os doentes efectuaram estudo ecográfico carotídeo com equipamento Siemens Sonilite Sienna, com transdutor de 5 MHz de varrimento linear, com medição da espessura íntima-média na parede posterior da artéria carótida primitiva bilateralmente. Considerou-se o valor mais elevado obtido entre a carótida primitiva direita e esquerda.

As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e comparadas com o teste t-Student. As variáveis categóricas foram expressas em frequência e percentagem e comparadas com o teste de  $\chi^2$  ou com o teste de Fischer (consoante apropriado). Foi efectuada análise univariada para determinação dos preditores de doença coronária significativa e análise de regressão linear para identificar as

*Table I* Definitions of metabolic syndrome

#### NCEP ATP III

At least three of the following:

- Waist circumference  $\geq 102$  cm in men or  $\geq 88$  cm in women.
- Triglycerides  $\geq 150$  mg/dl or specific therapy.
- HDL cholesterol  $< 40$  mg/dl in men or  $< 50$  mg/dl in women or specific therapy.
- Fasting glucose  $\geq 110$  mg/dl or specific therapy.
- Blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or specific therapy.

#### IDF

Waist circumference  $\geq 102$  cm in men or  $\geq 88$  cm in women, plus at least two of the following:

- Triglycerides  $\geq 150$  mg/dl or specific therapy.
- HDL cholesterol  $< 40$  mg/dl in men or  $< 50$  mg/dl in women or specific therapy.
- Fasting glucose  $\geq 100$  mg/dl or specific therapy.
- Blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or specific therapy.

Coronary angiography was performed using the standard technique. Significant CAD was defined as the presence of  $\geq 70\%$  stenosis of the vessel lumen (or 50% for the left main coronary artery). All patients underwent ultrasound study of the carotid arteries, using a Siemens Sonoline Sienna system with a 5 MHz linear phased array transducer to measure intima-media thickness in the posterior wall of both common carotid arteries. The highest value between the right and left common carotid arteries was used in the analysis.

Continuous variables were expressed as means  $\pm$  standard deviation and compared using the Student's t test. Categorical variables were expressed in frequencies and percentages and compared using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Univariate analysis was performed to determine the predictors of significant CAD, and linear regression analysis to identify the variables correlating with carotid IMT. Logistic regression multivariate analysis was used to determine whether MS according to each definition was an independent predictor of CAD when adjusted for age and gender. ROC curve analysis was used to determine the IMT that best predicted significant CAD. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. SPSS version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) was used for the statistical analysis.

variáveis correlacionadas com a EIM carotídea. Foi efectuada análise multivariada de regressão logística para determinar se o SM para cada definição seria preditor independente de doença coronária, corrigido para idade e sexo. Para determinação do valor de espessura íntima-média que melhor prediz a presença de doença coronária significativa, foi efectuada análise das curvas ROC. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Utilizou-se o SPSS 10.0 (Chicago Inc, Illinois) para análise estatística.

## RESULTADOS

Incluíram-se na análise 270 indivíduos, com idade média de 65 anos, 65% do sexo masculino. De acordo com a definição do NCEP-ATP III para SM, a prevalência de SM na nossa população foi de 14% (dentro dos quais 55% do sexo masculino). Com a nova definição da IDF, a prevalência de SM foi de 61% (com 61% do sexo masculino). Segundo a definição do ATP III, os indivíduos com SM têm maior prevalência de doença coronária, comparativamente com os indivíduos sem SM (*Tabela II*). Não se identificaram contudo diferenças em termos de EIM carotídea. Para a definição da IDF, os indivíduos com SM não apresentaram maior prevalência de doença coronária ou diferenças em termos de EIM carotídea (*Tabela III*).

*Tabela II Resultados para a definição NCEP-ATP III.*

	SM (n=38)	Sem SM (n=232)	P
Idade (anos)	66 ± 10	64 ± 10	NS
Sexo masculino n(%)	21(55)	154 (66)	NS
Hipertensão Arterial n(%)	38 (100)	188 (81)	0,001
Tabagismo n(%)	11 (29)	32 (14)	0,02
Dislipidemia n(%)	28 (74)	148 (64)	NS
Diabetes mellitus n(%)	22 (58)	76 (33)	0,003
Índice Massa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	29,4 ± 3,5	28,5 ± 4,6	NS
Perímetro Abdominal (cm)	103,9 ± 9,1	97,0 ± 17,4	0,02
Glicémia (mg/dl)	114,8 ± 41,7	123,3 ± 32,1	NS
Triglicéridos (mg/dl)	133,2 ± 81,2	107,0 ± 68,2	0,04
Colesterol Total (mg/dl)	181,0 ± 47,3	187,3 ± 36,1	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	36,5 ± 8,8	41,6 ± 11,6	0,01

## RESULTS

We analyzed 270 individuals, mean age 65 years, 65% male. By the ATP III definition, the prevalence of MS in our population was 14% (of whom 55% were male). With the new IDF definition, the prevalence was 61% (of whom 61% were male). Using the ATP III definition, those with MS had a higher prevalence of CAD (*Table II*), but there were no differences in terms of carotid IMT. On the IDF definition, there were no differences in terms of CAD prevalence or carotid IMT (*Table III*).

*Table II Results for the NCEP ATP III definition*

	With MS (n=38)	Without MS (n=232)	p
Age (years)	66±10	64±10	NS
Male, n (%)	21 (55)	154 (66)	NS
Hypertension, n (%)	38 (100)	188 (81)	0.001
Smoking, n (%)	11 (29)	32 (14)	0.02
Dyslipidemia, n (%)	28 (74)	148 (64)	NS
Diabetes, n (%)	22 (58)	76 (33)	0.003
Body mass index	29.4±3.5	28.5±4.6	NS
Waist circumference (cm)	103.9±9.1	97.0±17.4	0.02
Fasting glucose (mg/dl)	114.±41.7	123.3±32.1	NS
Triglycerides (mg/dl)	133.2±81.2	107.0±68.2	0.04
Total cholesterol (mg/dl)	181.0±47.3	187.3±36.1	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	36.5±8.8	41.6±11.6	0.01
LDL cholesterol (mg/dl)	114.8±41.7	123.3±32.1	NS
Coronary artery disease, n (%)	33 (87)	146 (63)	0.004
Carotid intima-media thickness (mm)	1.03±0.36	0.95±0.35	NS

*Table III Results for the IDF definition*

	With MS (n=166)	Without MS (n=104)	p
Age (years)	66±9	63±11	0.04
Male, n (%)	101 (61)	74 (71)	0.08
Hypertension, n (%)	145 (87)	81 (78)	0.04
Smoking, n (%)	23 (14)	20 (19)	NS
Dyslipidemia, n (%)	126 (76)	50 (48)	<0.001
Diabetes, n (%)	69 (42)	29 (28)	0.02
Body mass index	29.9±4.2	26.6±4.1	<0.001
Waist circumference (cm)	102.3±15.3	91.2±16.5	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	131.4±47.9	114.9±37.3	0.004
Triglycerides (mg/dl)	125.2±78.2	86.1±46.0	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	185.5±39.6	187.9±34.9	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	38.5±10.3	44.9±12.1	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	120.5±33.9	124.8±33.4	NS
Coronary artery disease, n (%)	113 (68)	66 (63)	NS
Carotid intima-media thickness (mm)	0.97±0.34	0.96±0.39	NS

LDL-colesterol (mg/dl)	114,8 ± 41,7	123,3 ± 32,1	NS
Doença coronária n(%)	33 (87)	146 (63)	0,004
EIM carotídea (mm)	1,03 ± 0,36	0,95 ± 0,35	NS

Tabela III Resultados para a definição IDF.

	SM (n=166)	Sem SM (n=104)	P
Idade (anos)	66±9	63±11	0,04
Sexo masculino n(%)	101 (61)	74 (71)	0,08
Hipertensão Arterial n(%)	145 (87)	81 (78)	0,04
Tabagismo n(%)	23 (14)	20 (19)	NS
Dislipidemia n(%)	126 (76)	50 (48)	<0,001
Diabetes mellitus n(%)	69 (42)	29 (28)	0,02
Índice Massa Corporal (Kg/m²)	29,9±4,2	26,6±4,1	<0,001
Perímetro Abdominal (cm)	102,3±15,3	91,2±16,5	<0,001
Glicemia (mg/dl)	131,4±47,9	114,9±37,3	0,004
Triglicéridos (mg/dl)	125,2±78,2	86,1±46,0	<0,001
Colesterol Total (mg/dl)	185,5±39,6	137,9±34,9	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	38,5±10,3	44,9±12,1	<0,001
LDL-colesterol (mg/dl)	120,5±33,9	124,8±33,4	NS
Doença coronária n(%)	113 (68)	66 (63)	NS
EIM carotídea (mm)	0,97±0,34	0,96±0,39	NS

Na análise univariada os preditores de doença coronária são a idade, o sexo masculino, a hipertensão arterial, a glicemia elevada (para ambas as definições), a hipertrigliceridemia e a presença de SM pela definição da ATP III (Tabela IV). Os níveis baixos de HDL-colesterol, o perímetro abdominal elevado e a presença de SM pela definição da IDF não são preditores. Por análise multivariada (Tabela V), a presença de SM pela definição da ATP-III foi predizente independente (corrigida para idade e sexo) da presença de doença coronária. Por outro lado, a definição da IDF não foi predizente de doença coronária. Relativamente à EIM carotídea, as variáveis que se correlacionaram mais fortemente foram a idade, seguidas pelo sexo masculino, os triglicéridos altos e o HDL-colesterol baixo, embora com níveis mais baixos de correlação.

Tabela IV Preditores por análise univariada para doença coronária e para EIM carotídea.

#### Preditores para Doença Coronária

	Odds Ratio	IC 95%	p
Idade	1,04	1,01 – 1,07	0,005
Sexo Masculino	3,38	1,98 – 5,74	<0,001
Hipertensão Arterial	2,85	1,47 – 5,50	0,002
Hiperglicemia (ATP III)	1,93	1,16 – 3,23	0,01
Hiperglicemia (IDF)	2,05	1,16 – 3,62	0,01
Perímetro Abdominal alto	0,47	0,23 – 0,94	0,03
SM NCEP-ATP III	3,88	1,46 – 10,32	0,007
SM IDF	1,23	0,73 – 2,06	NS

On univariate analysis, the predictors of CAD were age, male gender, hypertension, elevated fasting glucose (for both definitions), hypertriglyceridemia, and MS according to the ATP III definition (Table IV). Low HDL cholesterol, increased waist circumference and MS according to the IDF definition were not predictors. On multivariate analysis (Table V), the ATP III definition of MS was an independent predictor (when adjusted for age and gender) of CAD, while the IDF definition was not. The variable that showed the strongest correlation with carotid IMT was age, followed by male gender, elevated triglycerides and low HDL cholesterol, although less strongly.

Table IV Predictors of coronary artery disease and carotid intima-media thickening on univariate analysis

#### Predictors of coronary artery disease

	Odds ratio	95% CI	p
Age	1.04	1.01-1.07	0.005
Male gender	3.38	1.98-5.74	<0.001
Hypertension	2.85	1.47-5.50	0.002
Hyperglycemia (ATP III)	1.93	1.16-3.23	0.01
Hyperglycemia (IDF)	2.05	1.16-3.62	0.01
Increased waist circumference	0.47	0.23-0.94	0.03
MS on ATP III criteria	3.88	1.46-10.32	0.007
MS on IDF criteria	1.23	0.73-2.06	NS

#### Predictors of carotid intima-media thickening

	r	p
Age	0.24	<0.001
Male gender	0.14	0.02
Low HDL cholesterol	-0.15	0.02
Hypertriglyceridemia	0.12	0.05
MS on ATP III criteria	0.08	NS
MS on IDF criteria	0.02	NS

Table V Odds ratio for each MS definition to predict coronary artery disease, adjusted for age and gender, on multivariate analysis

#### NCEP ATP III definition

	Odds ratio	95% CI	p
Male gender	0.20	0.11-0.37	<0.001
Age	1.05	1.02-1.09	<0.001
MS on ATP III criteria	4.76	1.71-13.25	0.003

#### IDF definition

	Odds ratio	95% CI	p
Male gender	0.22	0.12-0.39	<0.001
Age	1.05	1.03-1.08	<0.001
MS on IDF criteria	1.29	0.74-2.27	NS

Preditores de EIM carotídea

	R	P
Idade	0,24	<0,001
Sexo Masculino	0,14	0,02
HDL-colesterol baixo	-0,15	0,02
Hipertrigliceridemia	0,12	0,05
SM NCEP-ATP III	0,08	NS
SM IDF	0,02	NS

Tabela V Análise multivariada (Odds Ratio de cada definição de SM para prever doença coronária, ajustada para idade e sexo).

Definição NCEP-ATP III

	Odds Ratio	IC 95%	p
Sexo masculino	0,20	0,11 – 0,37	<0,001
Idade	1,05	1,02 – 1,09	<0,001
SM NCEP-ATP III	4,76	1,71 – 13,25	0,003

Definição IDF

	Odds Ratio	IC 95%	p
Sexo masculino	0,22	0,12 – 0,39	<0,001
Idade	1,05	1,03 – 1,08	<0,001
SM IDF	1,29	0,74 – 2,27	NS

Analisando as curvas ROC da EIM carotídea para prever a presença de doença coronária significativa (Figura 1), obtivemos um valor  $\geq 0,95$  mm que melhor prediz a presença de doença coronária (AUC 0,66, IC 95% 0,59 – 0,73,  $p < 0,001$ ), contudo com uma sensibilidade de 52% e especificidade de 75%.

## DISCUSSÃO

Desde a sua primeira descrição com critérios de diagnóstico em 1998 pela Organização Mundial de Saúde<sup>(5)</sup>, que o SM tem vindo a ser exaustivamente estudado, e alguns estudos têm verificado que a constelação destes factores de risco metabólico promovem o desenvolvimento de doença aterosclerótica cardiovascular, salientando-se contudo a obesidade e a resistência à insulina como factores primordiais<sup>(1)</sup>. De todas as definições entretanto publicadas, a que foi aplicada mais amplamente nos trabalhos desta área foi sem dúvida a definição do NCEP-ATP III, fruto da sua ampla divulgação e simplicidade de utilização. Num seguimento a 8 anos, verificou-se um risco aumentado de desenvolvimento de doença cardio-vascular e DM2 em ambos os sexos (34% desenvolve doença cardio-vascular e 62% DM2 de novo no sexo masculino e 16% e 47% respectivamente nas mulheres)<sup>(6)</sup>. Contudo, esta definição tem sido alvo de diversas críticas,

On ROC curve analysis of carotid IMT as a predictor of significant CAD (Figure 1), an IMT of  $\geq 0.95$  mm was the best predictor (AUC 0.66, 95% CI 0.59-0.73,  $p < 0.001$ ), although with a sensitivity of only 52% and specificity of 75%.

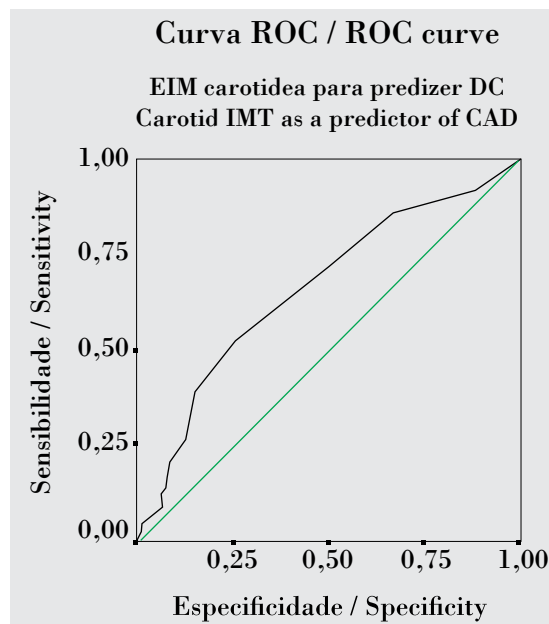


Figura 1. Curva ROC para avaliar o valor da EIM carotídea preditora de doença coronária.

Figure 1. ROC curve showing the predictive ability of carotid intima-media thickness for coronary artery disease

## DISCUSSION

Metabolic syndrome has been thoroughly studied since it was first described and diagnostic criteria published in 1998 by the World Health Organization<sup>(5)</sup>. Some studies have found that this cluster of metabolic risk factors, particularly abdominal obesity and insulin resistance, promotes the development of cardiovascular atherosclerotic disease<sup>(1)</sup>. Of the published definitions, the one most widely used for research in this area has undoubtedly been that of the ATP III, due to its wide dissemination and ease of use. A study by Wilson et al., with an eight-year follow-up, found an increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in both sexes (34% of men developed CVD and 62% new-onset diabetes, 16% and 47% respectively among women)<sup>(6)</sup>. However, this definition has

entre elas o facto de não ter em conta as diferenças étnicas, mais significativas em populações de origem asiática e por outro lado porque os valores limiares de glicémia considerados nesta definição são mais elevados do que os recentemente considerados pela definição da *American Diabetes Association*<sup>(7)</sup>. A definição da IDF pretende corrigir em particular estes pontos e salienta a obesidade como o factor mais importante nesta entidade. Estudos recentes demonstraram que esta nova definição permite predizer igualmente bem, quando comparada com a definição da NCEP-ATP III, o desenvolvimento de DM2 aos 5 anos<sup>(8)</sup>. Relativamente à predição de doença cardio-vascular, os estudos comparativos são mais escassos. Num estudo de Lawlor e col<sup>(9)</sup>, realizado em mulheres com idade superior a 60 anos, verificou-se que a associação de SM com doença cardiovascular clínica é apenas modesta (HR 1,38, p=0,05 para NCEP-ATP III e 1,32, p=0,03 para a definição da IDF, ajustado para a idade). Na nossa experiência, envolvendo ambos os sexos, verificámos que apenas a definição da NCEP-ATP III permite predizer a presença de doença coronária. Comparando ambos os estudos, o anterior envolveu um período de seguimento clínico de 4 anos durante o qual foi avaliada a ocorrência de eventos considerados relacionados com a presença de doença coronária e não baseados em coronariografia.

A espessura íntima-média carotídea pode ser potencialmente utilizada para validar a relação entre SM e risco de DCV num estadio clínico precoce. Num estudo recente<sup>(10)</sup>, a EIM carotídea permitiu predizer a presença de lesões coronárias significativas independentemente do perímetro abdominal, IMC, colesterol e glicémia. Na nossa população, a EIM carotídea não foi diferente comparando os doentes com e sem SM para as duas definições, ao contrário do anteriormente referido por outros autores<sup>(10)</sup>, contudo, a EIM carotídea permitiu predizer a presença de doença coronária significativa, embora a sua modesta sensibilidade possa limitar a sua aplicabilidade prática. Contudo, pensamos que para a predição de doença coronária que inclua também formas sub-clínicas (ou lesões coronárias menos significativas), a sua utilidade possa eventualmente ser mais evidente.

Uma das limitações do presente estudo é a de que estes resultados não são comparáveis com os realizados na população em geral, uma vez que dizem respeito a um grupo específico

been the subject of criticism, including the fact that no account is taken of ethnic differences, which are particularly significant among Asian populations, and that fasting glucose limits are higher than those recently defined by the American Diabetes Association<sup>(7)</sup>. The IDF definition sets out to correct these problems and highlights abdominal obesity as the most important component of the syndrome. Recent studies have demonstrated that this definition predicts the development of type 2 diabetes at five years as well as the ATP III definition<sup>(8)</sup>. There have been fewer comparative studies with regard to prediction of CVD. A study by Lawlor et al.<sup>(9)</sup>, in women aged over 60 years, found that the association of MS with clinical cardiovascular disease was only moderate (HR 1.38, p=0.05 for the ATP III definition, and 1.32, p=0.03 for IDF, adjusted for age). In our study, involving both sexes, only the ATP III definition predicted the presence of CAD. Comparing the two studies, the former was not based on coronary angiography but assessed the occurrence of events considered to be related to coronary disease during a four-year clinical follow-up.

Carotid intima-media thickness may be useful in validating the link between MS and risk for CVD at an early clinical stage. In a recent study<sup>(10)</sup>, carotid IMT predicted the presence of significant coronary lesions independently of waist circumference, BMI, cholesterol levels and fasting glucose levels. In our population, there were no differences in carotid IMT between patients with and without MS on either definition, in contrast to what has been reported by other authors<sup>(10)</sup>. However, carotid IMT predicted the presence of significant CAD, although its modest sensitivity may limit its practical application. Nevertheless, we believe that its usefulness may become clearer in predicting sub-clinical forms of coronary disease with less significant lesions.

One of the limitations of the present study is that its results cannot be extrapolated to the general population, since it involved a specific patient group. However, our population also included patients with chest pain who were subsequently shown not to have significant coronary disease, so it can be considered similar to some extent to the general population. Furthermore, the fact that we defined significant CAD as  $\geq 70\%$  coronary stenosis excludes a considerable number of patients with hemodynamically non-significant



de doentes. Contudo, na nossa população estão também incluídos doentes com dor precordial que posteriormente se verificou não terem doença coronária significativa, pelo que se pode considerar alguma aproximação à população geral. Por outro lado, o facto de termos considerado como doença coronária significativa a presença de lesões coronárias  $\geq 70\%$  deixa de fora um importante número de doentes com doença coronária não considerada significativa do ponto de vista hemodinâmico, mas que cada vez tem sido mais valorizada. Por isso, a utilização de *scores* que reflectam a presença e gravidade de doença coronária poderiam ser importantes para este tipo de análise.

## CONCLUSÕES

A nova definição da IDF para SM alargou significativamente a população com esta entidade, tendo-se verificado redução da capacidade para prever a presença de doença coronária significativa.

Na nossa população, nem com a definição da NCEP-ATP III, nem com a definição da IDF, se identificaram diferenças em termos de EIM carotídea.

A EIM carotídea não é uma boa ferramenta para prever a presença de doença coronária significativa.

CAD, which is increasingly seen as important. Thus, the use of scores that reflect the severity as well as the presence of coronary stenosis may be important for this type of analysis.

## CONCLUSIONS

The new IDF definition significantly enlarges the population with MS, decreasing the capacity to predict the presence of significant coronary artery disease.

In our population, neither the ATP III nor the IDF definition showed differences in terms of carotid IMT.

Carotid IMT is not a useful tool to predict the presence of significant CAD.

Address for reprints:

Pedido de separatas para:

ANA TERESA TIMÓTEO

Av. Miguel Torga, 27, Edif. C - 9ºA

1070-183 LISBOA

e-mail: ana\_timoteo@yahoo.com

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

- 1 – Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52.
- 2 – Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes care*. 2005; 28: 1769-78.
- 3 – International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta-syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta-syndrome_definition.pdf).
- 4 – National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
- 5 – Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998; 15: 539-53.
- 6 – Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005; 112: 3066-72.
- 7 – Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
- 8 – Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005; 112: 3713-21.
- 9 – Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S, et al. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*. 2006; 49: 41-8.
- 10 – Kotsis VT, Pitiriga VC, Stabouli SV, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions. *Am J Hypert*. 2005; 18:601-6.